

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 翁 良

論 文 題 目

Regulation of cargo-selective endocytosis by dynamin 2 GTPase-activating protein girdin

(ダイナミン2活性化分子であるガーディンによる積み荷選択的エンドサイトーシスの制御)

論文審査担当者

名古屋大学教授


主 査

委 員

門田 建治 


名古屋大学教授

委 員

高川 剛一 


名古屋大学教授

委 員

高橋 隆 

名古屋大学教授

指導教授

高橋 雅英 

論文審査の結果の要旨

細胞表面分子の取り込み（エンドサイトーシス）において、取り込まれる分子（以下カーゴ）に対する特異性や選択性が厳密に制御されていることは細胞が機能を発揮する際に重要と考えられている。本研究はアクチン結合分子である Girdin が選択的エンドサイトーシスの制御分子であることを明らかにしたものである。Girdin はエンドサイトーシスで膜を切断する際に重要な dynamin 2 の結合分子であり、同分子を活性化する機能を有する。興味深いことに Girdin の発現を欠失させると細胞底面の中央部におけるエンドサイトーシスが障害されることが明らかとなった。また Girdin はある種のカーゴとも選択的に結合し、このことが dynamin 2 との結合を競合的に阻害することで、エンドサイトーシスにカーゴ選択性を付与するという新規メカニズムを見出した。すなわち Girdin は細胞の中央部におけるトランスフェリンや E-カドヘリンのエンドサイトーシスを制御するが、細胞の辺縁部で観察される EGF 受容体やインテグリンのエンドサイトーシスは制御しない。この結果は従来のカーゴアダプター分子群による選別とは全く異なった、新規の選択的エンドサイトーシスメカニズムを提唱するものである。

本研究の興味深い知見および意義は以下のとおりである。

- 1) 取り込まれる細胞内の部位がカーゴによって異なるという知見は大変興味深いものだが、その生理的意義は現在不明である。生体内でそのような部位別エンドサイトーシスを報告した研究は過去にみられず、今後の研究の展開が期待されるものである。
- 2) Girdin は EGF 受容体と相互作用するために dynamin 2 とは結合できず、そのため EGF 受容体のエンドサイトーシスは制御しない。Girdin/EGF 受容体の相互作用の生物学的意義については他の研究グループから報告されており、EGFR シグナルの増強に関わるものと報告されている。
- 3) Girdin の発現抑制により選択的エンドサイトーシスを阻害できるが、一方で Girdin の dynamin 2 結合領域に相当するドメイン (NT) の過剰発現によってもエンドサイトーシスの阻害が可能である。これは NT の過剰発現が Girdin/dynamin 間の結合を阻害するためと考えられた。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	翁良
試験担当者	主査	門松健	山岡一	高橋隆
	指導教授	高橋雅夫		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 細胞の異なる場所のカーゴ取り込みにおけるGirdinの意義は何か。 2. GirdinがEGF受容体取り込みを制御しないにも関わらず結合する意義は何か。 3. GirdinのノックダウンとN末端ドメインの過剰発現がエンドサイトーシスに対して同様の表現型を示すのは何故か。 <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腫瘍病理学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				